

66-

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

---

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

### **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/20, 9/48</b>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/02136</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>21. Januar 1999 (21.01.99)</b>

(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/CH98/00294</b>	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>6. Juli 1998 (06.07.98)</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>97111668.6 9. Juli 1997 (09.07.97) EP</b>	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>GREITHER, Peter [DE/CH]; Rätenbergstrasse 26, CH-9533 Kirchberg (CH).</b>	
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ENGEL, Dieter, Wolfgang [DE/CH]; Eschenstrasse 38, CH-9524 Zuzwil (CH). BROCKER, Erich [CH/CH]; Lerchenfeldstrasse 190, CH-9533 Kirchberg (CH). TOMKA, Ivan [CH/CH]; Sägegasse 26, CH-8702 Zollikon (CH). MENARD, Rico [CH/CH]; Tobelhofstrasse 227, CH-8044 Zürich (CH).</b>	
(74) Anwälte: <b>WENGER, René usw.; Hepp, Wenger &amp; Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).</b>	

(54) Title: **METHOD AND DEVICE FOR PRODUCING A MULTI-LAYER, PHYSIOLOGICALLY TOLERATED PRESENTATION FORM**

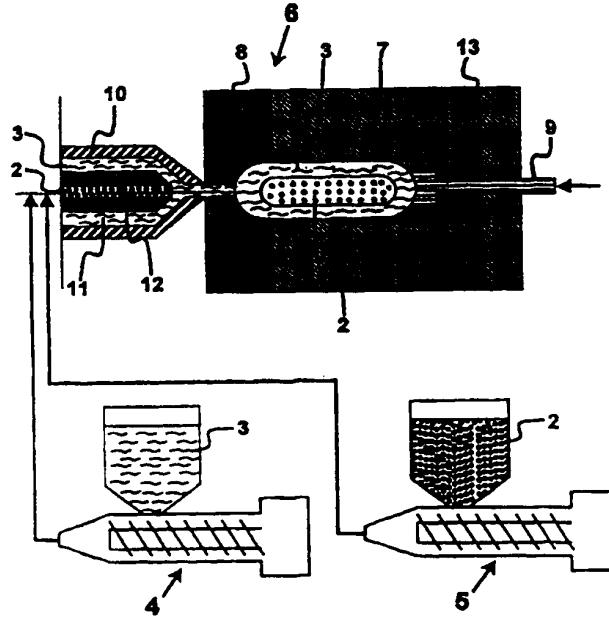
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM HERSTELLEN EINER MEHRSCHICHTIGEN, PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHEN DARREICHUNGSFORM**

**(57) Abstract**

The invention relates to a multi-layer, physiologically tolerated presentation form for medicines, etc., which is produced using a method according to which a core component (2) and a coating component (3) are injected into a shared tool cavity (7) in such a way that the core component is fully coated by the coating component. At least the coating component made of a polymeric, preferably biopolymeric, material is processed thermoplastically. This method allows for the simultaneous production and filling of a presentation form with considerably simpler means and using a broader range of materials. More particularly, even coatings made of hard material can be produced and filled seamlessly.

**(57) Zusammenfassung**

Eine mehrschichtige, physiologische Darreichungsform für Arzneimittel usw. wird durch ein Verfahren hergestellt, bei dem eine Kernkomponente (2) und eine Hülkkomponente (3) derart in eine gemeinsame Werkzeugkavität (7) eingespritzt werden, dass die Kernkomponente von der Hülkkomponente vollständig umhüllt wird. Wenigstens die Hülkkomponente aus einem polymeren, vorzugsweise biopolymeren Material wird dabei thermoplastisch aufbereitet. Das Verfahren ermöglicht das gleichzeitige Herstellen und Füllen einer Darreichungsform mit wesentlich einfacheren Mitteln und unter Verwendung eines breiteren Materialspektrums. Insbesondere können auch Hülle aus hartem Material nahtlos hergestellt und gefüllt werden.



**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	MN	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

- 1 -

Verfahren und Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform gemäss dem Oberbegriff von Anspruch 1. Derartige Darreichungsformen werden vor allem zur Verabreichung von Arzneimitteln eingesetzt. Sie können aber auch dazu dienen, diätetischen Nährmittel oder auch nur reine Genussmittel aufzunehmen. Die aktive Komponente ist dabei in der Regel in der Kernkomponente enthalten, wobei die Hüllkomponente primär eine Schutzfunktion aufweist. Bei Arzneimitteln wird die Hüllkomponente auch zum Erzielen einer Retardwirkung eingesetzt.

Darreichungsformen der genannten Art treten vor allem als Kapseln aus Stärke, Gelatine oder dergleichen in Erscheinung. Es sind bereits zahlreiche Kapselherstellungsverfahren bekannt, wie z.B. das Rotary-Die-Verfahren für Weichgelatinekapseln oder das Tauchverfahren für Hartgelatinekapseln. Bei Hartgelatinekapseln ist es auch bereits bekannt, die harte Aussenhülle der Kapsel in einem Spritzgiessverfahren herzustellen (EP-A-118 240). Alle bisher bekannten Verfahren haben jedoch den Nachteil, dass es sich dabei um Prozesse handelt, die lediglich in mehreren, teilweise aufwendigen Schritten zur endgültigen Darreichungsform führen. Teilweise entstehen dabei erhebliche Materialabfälle wie z.B. beim Rotary-Die-Verfahren und im übrigen ist der Einsatz der verwendeten Stoffe, bedingt durch die jeweils eingesetzten Verfahren, stark eingeschränkt.

Die GB-A-2 207 355 beschreibt die Herstellung einer ringförmigen Darreichungsform zur kontrollierten Abgabe einer therapeutisch wirksamen Substanz im menschlichen oder tierischen

Körper. Der Ring wird aus einem koextrudierten Materialstrang bestehend aus einem Kernmaterial und einem Hüllmaterial gebildet, wobei die beiden Enden des Materialstranges miteinander verbunden werden. Ersichtlicherweise sind dabei mehrere Arbeitsschritte erforderlich, nämlich Koextrudieren eines endlosen Materialstrangs, Ablängen eines Teilstrangs und Zusammensetzen des Teilstrangs.

Die WO 89/12 442 betrifft eine Darreichungsform für die Behandlung von Fischen. Sie besteht aus einem koextrudierten Hohlkörper aus einem tierischen oder pflanzlichen Material und aus einem vollständig darin eingeschlossenen Wirkstoff. Der Hohlkörper enthält aber auch noch einen Lufteinschluss, damit das Gebilde an der Wasseroberfläche schwimmt und von den Fischen besser angenommen wird. Um die gewünschte Wasserdichtigkeit zu erreichen, muss der koextrudierte Materialstrang zu geschlossenen Kammern in einem weiteren Vorgang umgeformt werden.

Die WO 97/15 293 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung. Das Erzeugnis wird zuerst aus einem gemeinsamen Koextrusionswerkzeug zweischichtig extrudiert und dann mit Hilfe von Quetschbalken oder Quetschwalzen zu kapselähnlichen Gebilden abgequetscht. Dabei entstehen ersichtlicherweise Quetschnähte ähnlich wie beim Rotary-Die-Verfahren.

Die US-A-4,352,823 betrifft einen koextrudierten Kaugummi bestehend aus einer relativ weichen Kernmasse und einer trockenen Aussenhülle aus härterem Material. Abgesehen davon, dass das Koextrudat nachträglich zu verpackbaren Körpern geformt werden muss, lässt sich diese technische Lehre nicht auf die Herstellung einer physiologisch verträglichen Darreichungsform übertragen.

Schliesslich ist durch die US-A-5 650 232 ein Verfahren zum

Herstellen von nahtlosen, zweiphasigen Kapseln bekannt geworden. Dabei werden ebenfalls zwei Materialstränge in einer gemeinsamen Düse koextrudiert. Das Extrudat fällt im freien Fall aus der Extrusionsdüse, wobei sich infolge der Grenzflächenspannung Körper bilden, bei denen die Aussenhülle das Kernmaterial völlig umgibt. Diesem Verfahren sind im Hinblick auf die dabei zu berücksichtigenden Materialeigenschaften sehr enge Grenzen gesetzt. Ausserdem besteht keine Kontrolle über die endgültige Aussenkontur der Kapseln.

Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren der eingangs genannten Art zu schaffen, das den Arbeitsprozess wesentlich vereinfacht und mit dessen Hilfe ein breiteres Spektrum von Stoffen verarbeitbar ist. Ausserdem sollen dabei nahtlose Körper mit möglichst homogenen Phasen erzeugt werden. Diese Aufgabe wird mit einem Verfahren gelöst, das die Merkmale im Anspruch 1 aufweist.

Das Einspritzen der Kernkomponente und der Hüllkomponente in eine gemeinsame Werkzeugkavität hat den Vorteil, dass es sich um einen Arbeitsprozess handelt, der im Gegensatz zu den erwähnten Koextrusionsverfahren unmittelbar zum fertigen Erzeugnis führt. Die thermoplastische Aufbereitung wenigstens der Hüllkomponente lässt sich vergleichsweise mit einfachen Mitteln realisieren. Mit dem hier vorgestellten Verfahren können Kapseln praktisch in einem einzigen Arbeitsgang hergestellt und gefüllt werden, wobei die harte Aussenhülle keine Naht aufweist wie bei den bekannten Steckkapseln. Die Aussenform der Kapsel ist bezüglich Durchmesser und Länge innerhalb einer grossen Bandbreite beliebig wählbar und es können auch Materialien eingespritzt werden, die sich beispielsweise im Rotary-die-Verfahren nicht verarbeiten lassen. Dadurch kann die immer noch weit verbreitete Gelatine durch ein preiswerteres und einfacher herzustellendes Biopolymer ersetzt werden.

- 4 -

Die Aufbereitung und Verarbeitung von Biopolymeren zu deren Überführung in einen spritzbaren Zustand sind in der EP-A-118 240 und WO 90/14938 am Beispiel von Stärken beschrieben. Diesbezüglich und insbesondere für die Definitionen der Ausdrücke "Schmelzströme" und "plastisch" bzw. "thermoplastisch" soll ausdrücklich auf diese beiden Dokumente verwiesen werden.

Vorzugsweise wird die Kernkomponente in einer ersten Zuführvorrichtung und die Hüllkomponente im thermoplastischen Zustand in einer zweiten Zuführvorrichtung bereitgestellt. Anschliessend werden die beiden Komponenten simultan oder sequentiell derart in die Werkzeugkavität eingespritzt, dass spätestens dort die Kernkomponente vollständig von der Hüllkomponente umgeben wird. Zuletzt wird der eingespritzte Formling abgekühlt und nach dem Öffnen der Werkzeugkavität ausgeworfen. Selbstverständlich kann die Kernkomponente dabei von mehreren Hüllkomponenten umgeben sein. Auch die Kernkomponente selbst könnte in sich in mehrere Phasen aufgeteilt sein.

Die Kernkomponente und die Hüllkomponente können dabei als separate Schmelzströme über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden. Die vollständige Umhüllung der Kernkomponente findet dabei in der Werkzeugkavität statt. Es ist aber auch denkbar, dass die beiden Komponenten als gemeinsamer Schmelzstrom über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden. Zu diesem Zweck muss der Schmelzstrom der Hüllkomponente am gemeinsamen Einspritzkopf in regelmässigen Abständen mit Material der Kernkomponente geimpft werden.

Die Kernkomponente wird dabei bereits im Einspritzkopf von der Hüllkomponente umgeben, wobei der gemeinsame Schmelzstrom in die geöffnete Werkzeugkavität eingespritzt wird und die Aussenform durch Schliessen der Schieber erzielt wird.

- 5 -

Alternativ kann die Werkzeugkavität aber auch über eine Einspritzöffnung zuerst vollständig mit der Hüllkomponente gefüllt werden. Sodann wird die Kernkomponente über eine Einspritznadel in die Hüllkomponente bzw. in die Werkzeugkavität eingespritzt, wobei die dabei verdrängte Hüllkomponente über die Einspritzöffnung aus der Werkzeugkavität abfließt. Dabei wäre es denkbar, auch sehr dünnflüssige Substanzen zu verkapselfn, die nicht thermoplastisch aufbereitbar sind.

Vorzugsweise wird wenigstens die Hüllkomponente in einem Extruder thermoplastisch aufbereitet, wobei der Einspritzdruck am Extruder erzeugt wird. Derartige Extruder mit Schubschnecken sind beispielsweise aus der Spritzgusstechnik für Kunststoffmaterialien bereits bekannt. Dagegen werden dünnflüssige Kernkomponenten vorteilhaft mittels einer Dosierkolbenpumpe zudosiert. Dabei lassen sich die einzuspritzenden Mengen sehr exakt festlegen.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, welche durch die Merkmale in Anspruch 9 gekennzeichnet ist. Die dabei eingesetzten Werkzeuge sind je nach dem gewählten Verfahren unterschiedlich ausgestattet. Es kann sich um ein Heisskanaleinspritzwerkzeug handeln, wie es in ähnlicher Form schon zum Spritzen von Kunststoffartikeln bekannt ist. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Ausstossvorrichtung zu richten, damit die relativ empfindlichen Formkörper beim Ausstossen nicht beschädigt werden.

Alternativ kann das Werkzeug aber auch mit speziellen Einspritzköpfen, Schiebern und Einspritznadeln versehen sein.

Die mit dem beschriebenen Verfahren erhältliche Darreichungsform kann so beschaffen sein, dass sie oral, rektal oder vaginal vom menschlichen oder tierischen Körper aufgenommen

werden kann. Wie bei konventionellen Darreichungsformen kann die äussere Erscheinung, der Geschmack oder die Oberflächenbeschaffenheit durch entsprechende Hilfsstoffe beeinflusst werden. Die Kernkomponente und die Hüllkomponente sind vorzugsweise in physiologischer Umgebung vollständig absorbierbar.

Die Kernkomponente kann in pastöser oder flüssiger Form oder als Kolloidsystem vorliegen. Denkbar sind dabei insbesondere Dispersionen, Suspensionen, Emulsionen und feste oder flüssige Schäume. Ausserdem enthält vorzugsweise die Kernkomponente wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder eine andere biologisch wirksame Substanz. Es ist aber auch denkbar, dass die Hüllkomponente ebenfalls einen Wirkstoff aufweist der gegebenenfalls zusammen mit dem Wirkstoff der Kernkomponente in eine Wechselwirkung tritt.

Weitere Vorteile ergeben sich, wenn die Hüllkomponente ein Retardmittel für die verzögerte Wirkstofffreisetzung im Magen-Darmtrakt in gelöster Form enthält. Dabei fällt das bisher übliche nachträgliche Beschichten der fertigen Kapseln ganz weg.

Die Hüllkomponente besteht grundsätzlich aus physiologisch verträglichen Stoffen, bevorzugt aus einem synthetischen Polymer oder Biopolymer, insbesondere

- Polysaccharide aus der Gruppe der Polyglucosane wie z.B. native Stärken und native Cellulose; Polysaccharide aus der Gruppe der Polygalactomannane wie z.B. nativer Guar- oder Tara-gum, Polysaccharide aus der Gruppe der Glucomannane, weiterhin Polysaccharide wie Pectine, Alginsäure, Alginate, Chitin, Chitosan, Gummi-arabicum
- Oligosaccharide aus der Gruppe der modifizierten bereits genannten Polysaccharide insbesondere thermisch, enzymatisch, säurehydrolytisch, oxidativ oder mechanisch depoly-

- 7 -

merisierte Stärken oder Cellulose, Quellstärken usw.  
- Oligo- und Polysaccaridderivate wie z.B. Ester, Ether und Acetate der bereits genannten Substanzen  
- Proteine wie Albumin, Casein, Glutin, Zeins  
- Proteinderivate wie Amide, Ester und Schiff'sche Basen  
- natürliche Ester wie Schellack  
- Polyester wie Succinsäure-, Milchsäure-, Buttersäure-, Fettsäureester von Alkanolen, Polylactome  
- Polyterpene, wie Polyisoprene  
in Kombination mit Weichmachern wie Wasser, Alkohol, Säuren, Estern und Ethern.

Je nach Anwendungszweck lassen sich diese Stoffe relativ leicht thermoplastisch aufbereiten bzw. verarbeiten.

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnung dargestellt und werden nachstehend genauer beschrieben. Es zeigen:

Figur 1 Die schematische Darstellung eines Spritzgusswerkzeugs mit zwei Extrudern,

Figur 2 ein Querschnitt durch eine typische Darreichungsform,

Figur 3 ein Querschnitt durch ein alternatives Spritzgusswerkzeug in einer ersten Betriebsphase,

Figur 4 das Spritzgusswerkzeug gemäss Figur 3 in einer zweiten Betriebsphase, und

Figur 5 ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Spritzgusswerkzeuges zum separaten Einspritzen der Kernkomponente.

Figur 1 zeigt stark vereinfacht ein Spritzgusswerkzeug 6

bestehen aus einem Werkzeugblock 13 und einer Einspritzplatte 8, die zusammen eine Werkzeugkavität 7 bilden. Einspritzplatte und Werkzeugblock können durch hier nicht näher dargestellte Mittel zum Öffnen der Werkzeugkavität 7 auseinandergefahren werden. Das Ausstossen des fertigen Formlings erfolgt über einen Ausstosser 9.

An der Einspritzplatte 8 liegt ein Düsenkopf 10 an, der über einen äusseren Einspritzkanal 11 und über einen inneren Einspritzkanal 12 verfügt. Die Einspritzkanäle sind je mit einem ersten Extruder 4 für die Hüllkomponente 3 und mit einem zweiten Extruder 5 für die Kernkomponente 2 verbunden.

Die beiden Komponenten werden in den Extrudern thermoplastisch aufbereitet und über den Düsenkopf 10 in separaten Schmelzströmen sequentiell in die Werkzeugkavität 7 eingespritzt. Dabei wird vorzugsweise zuerst eine dosierte Menge der Hüllkomponente 3 und anschliessend eine dosierte Menge Kernkomponente 2 unter einem bestimmten Einspritzdruck eingespritzt. Der Einspritzkopf ist stark vereinfacht dargestellt. In Wirklichkeit haben die relativ zueinander verschiebbaren Bauteile des Kopfs eine Ventilfunktion, wobei im Zentrum auch noch eine Ventilnadel vorgesehen ist. Ein derartiger Mehrkanal-Einspritzkopf ist beispielsweise in der EP-A-647 514 beschrieben. Selbstverständlich können je nach Konstruktion mehrere Hüllkomponenten übereinander gespritzt werden. Durch die richtige Wahl der relativen Viskosität, der Temperatur und der Fliessgeschwindigkeit der beiden Komponenten, sowie durch eine sehr genaue Abstimmung der Dosievolumina, wird einerseits eine vollständige Umhüllung der Kernkomponente in der Werkzeugkavität erreicht und andererseits eine Vermischung der beiden Komponenten vor dem Erstarren verhindert. Es hat sich auch als besonders vorteilhaft erwiesen, nach dem Einspritzen der Kernkomponente in die Hüllkomponente nochmals eine geringe Menge Hüllkomponente nachzuspritzen, um auch im Bereich der Einspritzöffnung eine vollständige Umhüllung zu

- 9 -

gewährleisten. Nach dem Abkühlen des Formlings wird das Werkzeug geöffnet und die in Figur 2 dargestellte Kapsel 1 mit Hilfe des Ausstossers 9 aus der Werkzeugkavität ausgeworfen. Selbstverständlich ist dabei jedes Werkzeug mit mehreren Kavitäten versehen und die Öffnungs- und Schliessvorgänge erfolgen automatisch, so dass eine rationelle Arbeitsweise möglich ist.

Die Trennebene der Werkzeuge wird so gewählt, dass der Formling beim Öffnen nicht herausgezogen wird, sondern im Werkzeugblock 13 verbleibt. Selbstverständlich ist dabei auch die Aussenkontur zu berücksichtigen, wobei alle gängigen Kapsel-formen wie Oblongs, Kugeln, Ampullen oder auch Sonderformen spritzbar sind.

Beim Ausführungsbeispiel gemäss den Figuren 3 und 4 werden die beiden Komponenten in einem gemeinsamen Schmelzstrom in die Werkzeugkavität eingespritzt. An Stelle der normalen Einspritzplatte tritt eine Schieberplatte 14 mit wenigstens zwei Schiebern 15, 15', die in Pfeilrichtung a in einer Schieberführung 16 verschiebbar sind. Die geschlossenen Schieber bilden ebenfalls einen Teil der Begrenzungsfläche 17 der Werkzeugkavität, sowie eine Rückflussöffnung 23. Im geöffneten Zustand gemäss Figur 4 bilden die Schieber 15, 15' eine Einspritzöffnung, deren Querschnitt etwa dem grössten Querschnitt der Werkzeugkavität entspricht.

An der Schieberplatte 14 liegt ein Haupteinspritzkanal 18 an, der mit einem hier nicht mehr dargestellten Extruder für die Hüllkomponente 3 verbunden ist. Seitlich ist der Haupteinspritzkanal 18 mit einem Seiteneinspritzkanal 19 versehen, der mit einem weiteren Extruder für die Kernkomponente 2 verbunden ist. Der Seiteneinspritzkanal verfügt über eine in Pfeilrichtung b verschiebbare Nadel 20, deren Spitze in den Haupteinspritzkanal 18 eingeführt werden kann.

- 10 -

Im Betriebszustand gemäss Figur 3 sind die Schieber 15, 15' bis zum Erkalten des bereits in die Kavität eingespritzten Formlings geschlossen. Gleichzeitig wird bereits am Haupteinspritzkanal 18 mit vorgeschobener Einspritznadel 20 eine bestimmte Menge der Kernkomponente 2 in die Hüllkomponente 3 eingespritzt. Dabei bildet sich eine Blase 21, die vollständig von der Hüllkomponente umgeben ist.

Nach dem Auswerfen des fertigen Formlings aus der Werkzeugkavität werden die beiden Schieber 15, 15' geöffnet und die beiden Komponenten werden als gemeinsamer Schmelzstrom in die Werkzeugkavität eingepresst. Aufgrund der so entstehenden Eintrittsöffnung muss der gemeinsame Schmelzstrom dabei keine Engstelle passieren, so dass die Blase 21 ihre Form beibehält. Zum Einspritzen des Schmelzstroms wird die Nadel 20 aus dem Haupteinspritzkanal 18 zurückgezogen.

Die endgültige Form der Kapsel wird anschliessend durch das Zusammenführen der beiden Schieber 15, 15' definiert, wobei verdrängtes Material der Hüllkomponente 3 durch die Rückflussöffnung 23 zurückströmen kann. Über den Seiteneinspritzkanal 19 könnte auch eine sehr dünnflüssige Komponente eingespritzt werden, die sich nicht in einem Extruder aufbereiten lässt. In einem derartigen Fall tritt anstelle des Extruders vorteilhaft eine Dosierkolbenpumpe.

Beim Ausführungsbeispiel gemäss Figur 5 ist eine normale Einspritzplatte vorgesehen, die mit einem Haupteinspritzkanal 18 verbunden ist. Über diesen Kanal wird die Hüllkomponente in die Kavität eingespritzt. Die Einspritzung der Kernkomponente erfolgt seitlich mit einer Nadel 25 direkt in die Kavität bzw. in die Hüllkomponente. Die Nadel 25 ist zu diesem Zweck ebenfalls in Pfeilrichtung c verschiebbar. Die Kernkomponente 2 wird mittels einer Dosierkolbenpumpe 24 zudosiert.

- 11 -

Im Betrieb wird bei geschlossenem Werkzeug zunächst die Werkzeugkavität 7 über den Haupteinspritzkanal 18 vollständig mit der Hüllkomponente 3 gefüllt. In einem nächsten Schritt wird über die vorgeschoene Einspritznadel 25 die Kernkomponente eingespritzt, wobei ein Teil der Hüllkomponente verdrängt wird und über die Rückflussöffnung 23 zurückfliesst. Zum Abkühlen des Formlings wird die Nadel 25 zurückgezogen. Ersichtlicherweise muss der Einspritzdruck für die Kernkomponente 2 grösser sein als der am Hauptkanal 18 anliegende Druck. Die Erfindung wird nachstehend anhand von verschiedenen Ausführungsbeispielen weiter dokumentiert.

**Beispiele:**

**Beispiel 1**

6,5 kg/h native Kartoffelstärke (st) mit einem Wassergehalt von 6 % werden mit 3,5 kg/h Glycerol (gly) 98 bis 101 % (vgl. Deutsches Arzneimittelbuch) der ersten der beiden Extruder der Gesamtanlage zugeführt. Der zweite Extruder wird mit 20 kg/h Polyethylenglycol (PEG) 6000 (Macrogol 6000 DAB) UNITED STATES PHARMACOPIA (USP) mit 0,2 kg/h Hydrocortisonacetat (USP) beschickt. Die Schmelze des ersten Extruders wird bei 150°C und die des zweiten Extruders bei 65°C gespritzt. Der Einspritzdruck beträgt in beiden Extrudern 50 bar. 3000 Darreichungsformen pro Stunde werden mit einem 16 Kavitäten enthaltenen Spritzgusswerkzeug erhalten.

Zur Durchführung von in Vitro-Untersuchungen werden die oval geformten Darreichungsformen in 0,1 N Salzsäure bei 36°C gelöst. 90 % des Materials der Darreichungsform sind in 30 Minuten gelöst (Lösedauer).

In den nachfolgenden Beispielen wurden die oben genannten Inhaltsstoffe und Parameter variiert:

- 12 -

**Beispiel 2 bis 4:**

Beispiel	Extruder 1 Komponenten T [°C]	Extruder 2 Komponenten T [°C]	Lösedauer für > 90%
2	6kg st + 3 kg gly 160	18kg PEG + 0.05 kg von (1) 40	60 min
3	5kg von (2) + 2kg von (3) 130	20kg von (4) + 2kg von (5) 100	60 min
4	6kg von (6) + 1kg gly 180	10kg von (7) + 3kg von (8) 100	60 min

(1) Nifedipin nicht mikronisiert (USP); (2) Guar Gum; (3) 25 Gewichtsteile von Mono-, Di-, Triethyl Estern der Zitronensäure + 1 Gewichtsteil Pfefferminzöl + 4 Gewichtsteile Pfefferminzaroma; (4) Acetaminophen (USP); (5) 1 Gewichtsteil N-Methyl-2-Pyrrolidon (Pharmasolve USP) + 1 Gewichtsteil Crospovidon (USP); (6) Gelatine; (7) Silikonöl; (8) Nystatin.

**Beispiele 5 - 6:**

In den folgenden Beispielen wurden zwei Schutzhüllen appliziert und die Wirksubstanz wurde dem dritten Extruder beigegeben:

Bsp.	Extruder 1 Komponenten T [°C]	Extruder 2 Komponenten T [°C]	Extruder 3 Komponenten T [°C]
5	6kg st + 3 kg gly 150	0.5kg von (3) + 0.5kg von (4) 60	15kg von (1) + 10kg von (2) 15
6	5kg von (5) + 1kg von (6) 130	3kg von (4) -10	20kg von (7) + 5kg von (8) 15

(1) 1 Gewichtsteil Cyclosporin A; (2) 1 Gewichtsteil Ethanol 96 % Ph.Eur. + 1 Gewichtsteil Propylenglycol (USP) + 10 Gewichtsteile Solutol Ph.Eur.; (3) Bienenwachs; (4) hydriertes Soyabohnenöl; (5) Hydroxypropylmethylzellulose; (6) 5 Gewichtsteile Propylenglycol (USP) + 10 Gewichtsteile Siliciumdioxid (USP) + 2 Gewichtsteile Eisenoxid NF + 2 Gewichtsteile Titaniumdioxide (USP); (7) 30 Gewichtsteile Kalziumascorbat + 1.7 Gewichtsteile Thiamin Hydrochlorid + 2 Gewichtsteile Riboflavin + 1.7 Gewichtsteile Pyridoxin Hydrochlorid + 15 Gewichtsteile Niacin + 8 Gewichtsteile Kalzium Pantothenate + 0.2 Gewichtsteile Biotin + 0.4 Gewichtsteile Folsäure + 15 Gewichtsteile DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat + 15 Gewichtsteile  $\beta$ -Karotin 30 % susp. + 60 Gewichtsteile Magnesiumcarbonat + 60 Gewichtsteile Kalziumcarbonat + 10 Gewichtsteile Eisenfumarat; (8) 131 Gewichtsteile Soyabohnenöl + 35 Gewichtsteile hydriertes Soyabohnenöl + 7,5 Gewichtsteile Lecitin der Soyabohne + 7.5 Gewichtsteile Bienenwachs.

- 13 -

Im Vergleich zur direkten Einnahme der Wirksubstanzen (vgl. 1 bis 8) konnte durch die Darreichungsform mit zwei Hüllschichten eine verzögerte Freisetzung und Lösung der Wirksubstanzen (Retardwirkung) erreicht werden.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, insbesondere einer Kapsel, bei dem wenigstens eine Kernkomponente von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt wird, gekennzeichnet durch Einspritzen der Kernkomponente (2) und der Hüllkomponente (3) in eine gemeinsame Werkzeugkavität (7), wobei wenigstens die Hüllkomponente thermoplastisch aufbereitet ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
  - dass die Kernkomponente in einer ersten Zuführvorrichtung (4) bereitgestellt wird,
  - dass die Hüllkomponente in thermoplastischem Zustand in einer zweiten Zuführvorrichtung (5) bereitgestellt wird,
  - dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente simultan oder sequentiell derart in die Werkzeugkavität eingespritzt werden, dass spätestens dort die Kernkomponente vollständig von der Hüllkomponente umgeben wird,
  - und das der eingespritzte Formling (1) abgekühlt und nach dem Öffnen der Werkzeugkavität (7) ausgeworfen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente als separate Schmelzströme über einen gemeinsamen Einspritzkopf (10) in die Werkzeugkavität (7) eingespritzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente als gemeinsamer Schmelzstrom über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente bereits im Einspritzkopf von der Hüllkomponente umgeben wird, wobei der gemeinsame Schmelzstrom in die geöffnete Werkzeugkavität eingespritzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Werkzeugkavität über eine Einspritzöffnung zuerst vollständig mit der Hüllkomponente gefüllt wird und dass sodann die Kernkomponente über eine Einspritznadel in die Hüllkomponente eingespritzt wird, wobei die dabei verdrängte Hüllkomponente über die Einspritzöffnung aus der Werkzeugkavität abfließt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens die Hüllkomponente in einem Extruder thermoplastisch aufbereitet wird und dass der Einspritzdruck am Extruder erzeugt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente mittels einer Dosierkolbenpumpe zudosiert wird.
9. Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, insbesondere einer Kapsel, mit wenigstens einer Kernkomponente, die von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt ist, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch
  - eine erste Zuführvorrichtung (4) für die Hüllkomponente,
  - eine zweite Zuführvorrichtung für die Kernkomponente,
  - ein Werkzeug (6) mit wenigstens einer gemeinsamen Werkzeugkavität (7) zur Aufnahme beider Komponenten,
  - eine Werkzeugbetätigung zum Öffnen und Schliessen des Werkzeuges, und

- 16 -

- eine Auswurfvorrichtung (9) zum Auswerfen der fertigen Formlinge aus der Werkzeugkavität.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens die erste Zuführvorrichtung ein Extruder ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Zuführvorrichtung eine Dosierkolbenpumpe für das Zudosieren der Kernkomponente in die Werkzeugkavität oder in den Zuführkanal der ersten Zuführvorrichtung ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Werkzeug eine Schieberplatte mit wenigstens zwei Schiebern (15, 15') aufweist, welche in geschlossenem Zustand einen Teil der Werkzeugkavität bilden und welche in offenem Zustand eine Einspritzöffnung bilden, deren Querschnitt etwa dem grössten Querschnitt der Werkzeugkavität entspricht.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Werkzeug eine in die Werkzeugkavität einschiebbare Einspritznadel (25) zum Einspritzen der Kernkomponente aufweist.

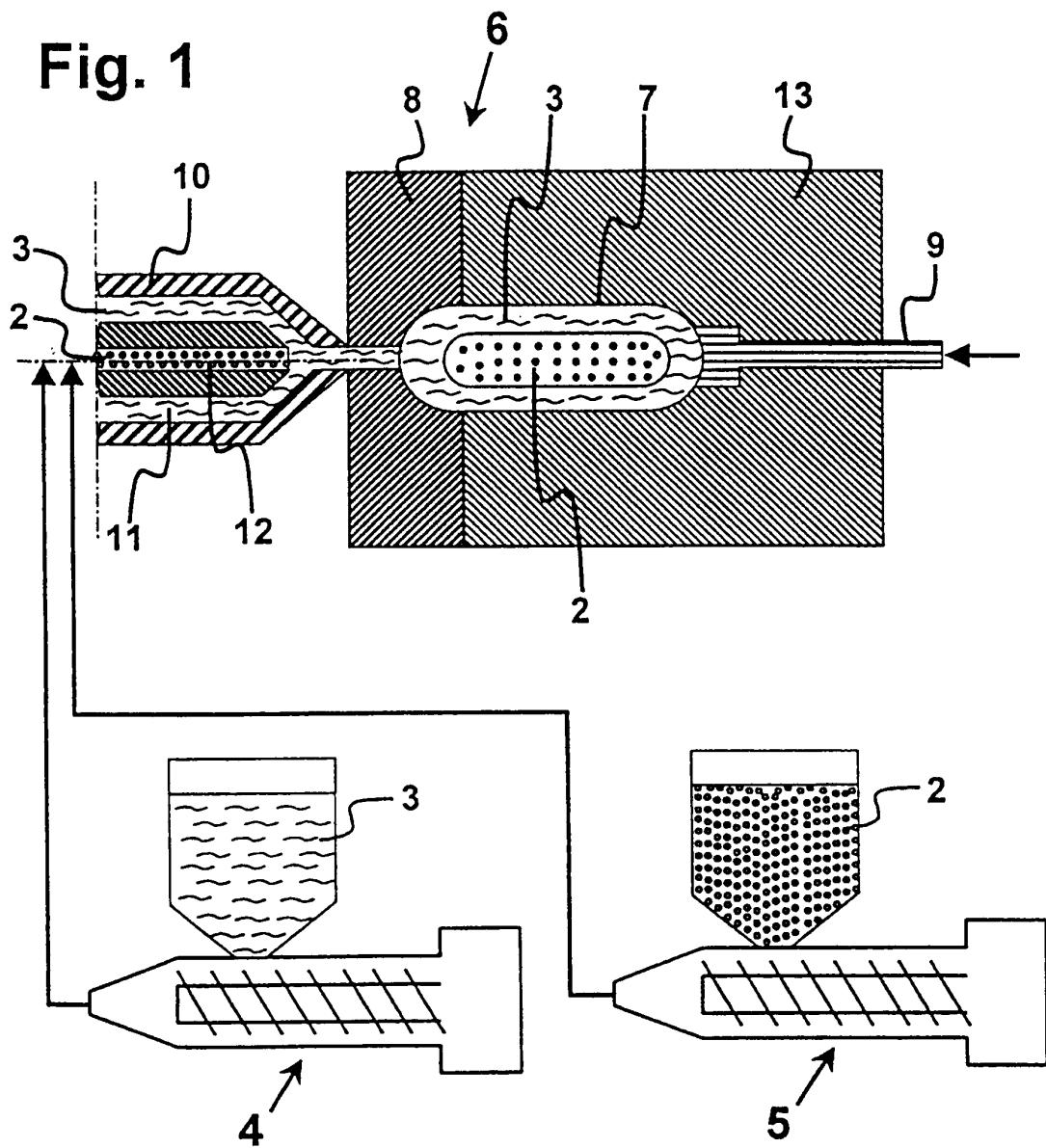
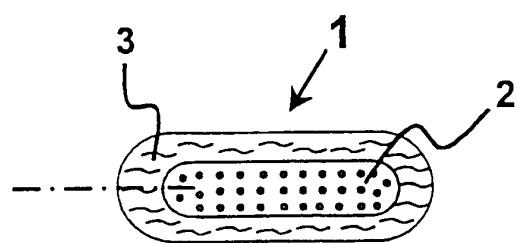
14. Darreichungsform, bestehend aus mehreren Schichten aus physiologisch vertäglichen Stoffen, insbesondere Kapsel, bei der wenigstens eine Kernkomponente von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt ist, erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

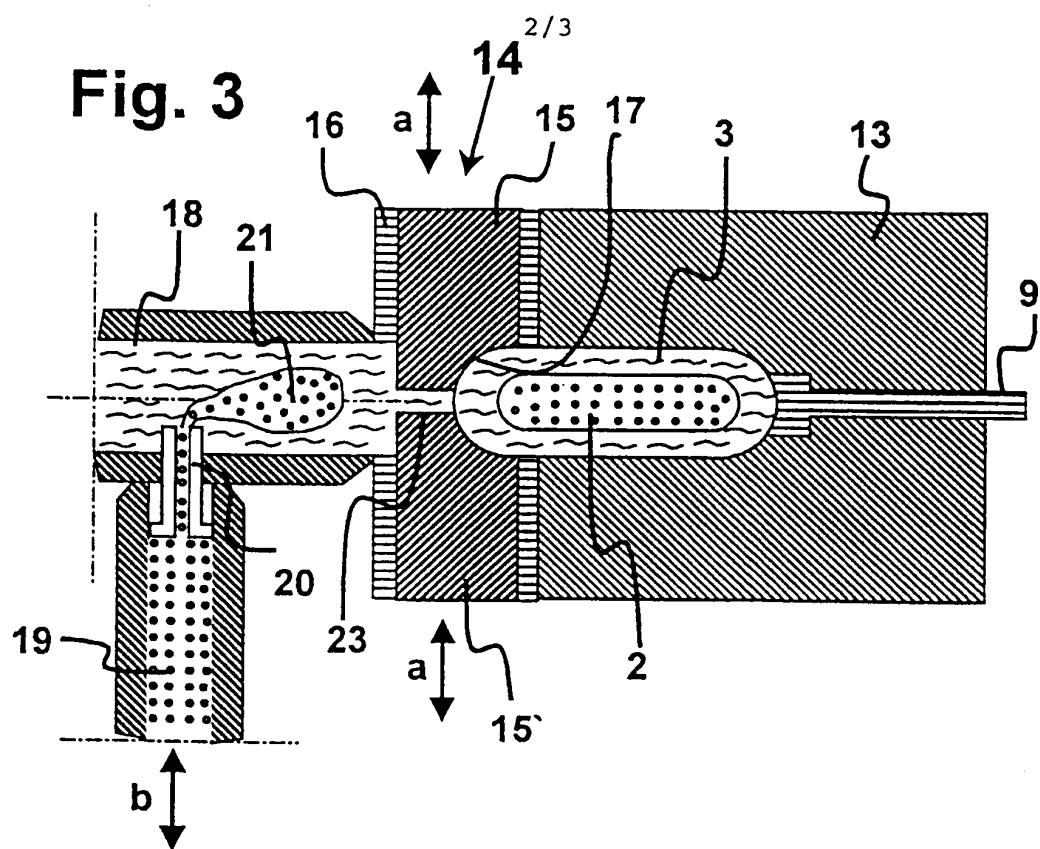
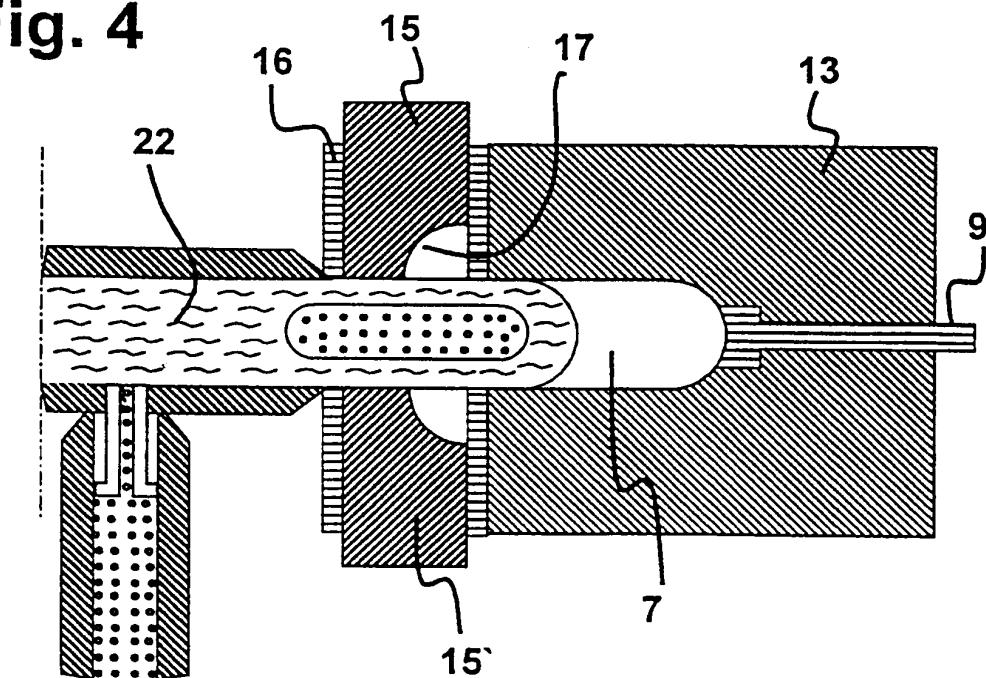
15. Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente in pastöser oder flüssiger Form oder als Kolloidsystem vorliegt und vorzugsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

- 17 -

16. Darreichungsform nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Hüllkomponente ein Retardmittel für die verzögerte Wirkstofffreisetzung im Magen- oder Darmtrakt in gelöster Form enthält.
17. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Hüllkomponente aus einem thermoplastisch aufbereitbaren Biopolymer besteht, insbesondere aus Oligo- und Polysacchariden oder deren Derivate, Proteine oder deren Derivate, natürliche Ester oder polymerische Ester, Polyterpene.

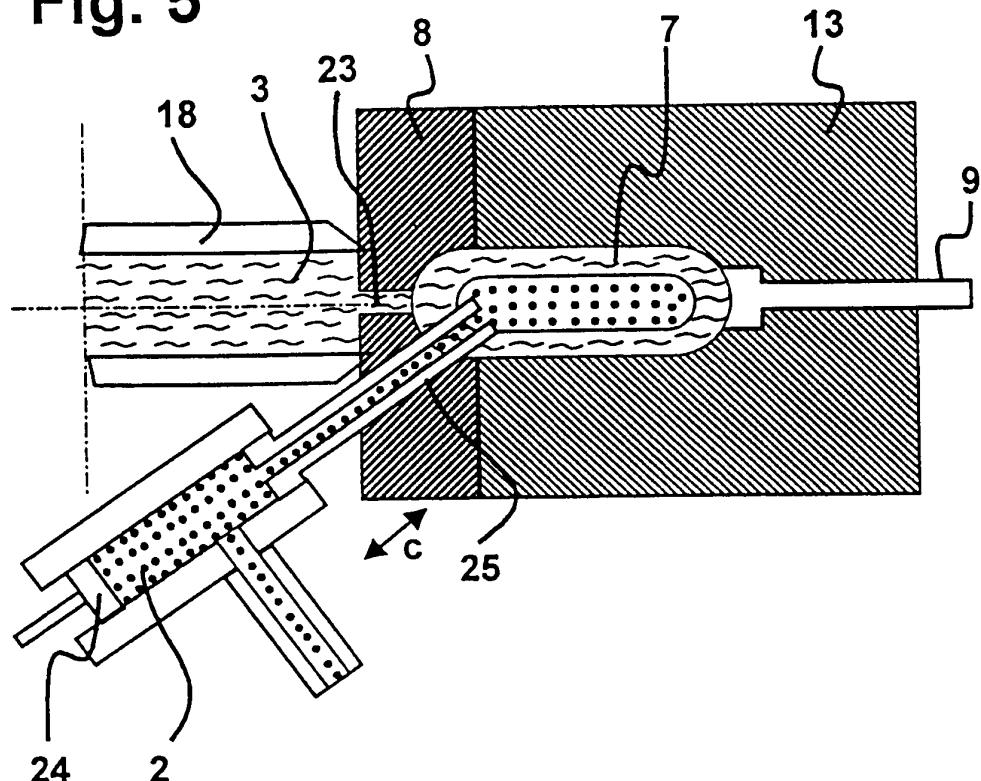
1 / 3

**Fig. 1****Fig. 2**

**Fig. 3****Fig. 4**

ERSATZBLATT (REGEL 26)

3 / 3

**Fig. 5**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 98/00294

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K B29C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 15293 A (BASF AG ; BREITENBACH JOERG (DE); HAERTL AXEL PAUL (DE); HOFMANN JU) 1 May 1997 see page 12, line 5 - line 17 see page 14 - page 15; example 1 ---	1,2,4,5, 7,14,16, 17
X	US 4 352 823 A (CHERUKURI SUBRAMAN R ET AL) 5 October 1982 see column 13 - column 15; example 1 ---	14,15
X	WO 89 12442 A (APOTHEKERNES LAB) 28 December 1989 see page 4, line 20 - line 34 see page 5, line 28 - line 33 see page 9, line 7 - line 10 see page 9, line 23 - page 10, line 17 --- -/-	14-17

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 October 1998

05/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 98/00294

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 755 763 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 29 January 1997 see figures 5-8 ---	9,10,12, 13
X	EP 0 198 493 A (STANKIEWICZ ALOIS DR GMBH) 22 October 1986 see figure 1 ---	9,10,12, 13
X	FR 2 125 300 A (MOHRBACH ERNST) 29 September 1972 see figure 1 ---	9,10,12, 13
X	GB 2 178 996 A (CANON KK) 25 February 1987 see figures 7,8 ---	9,10,13
X	WO 96 40083 A (SCHERER CORP R P ;SUNDARARAJAN MANI R (US); YOUNGBLOOD ELIZABETH () 19 December 1996 see page 2, line 9 - page 3, line 15 ---	14-17
X	WO 93 13761 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 22 July 1993 see page 13 - page 14; example 1 see figure 1 ---	14-17
X	NETSTAL NEWS, vol. 31, April 1997, XP002081709 www.netstal.com see page 2 - page 3 -----	9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Inte. .onal Application No

PCT/CH 98/00294

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9715293 A	01-05-1997	DE 19539361 A		24-04-1997
		AU 7491296 A		15-05-1997
		CZ 9801242 A		15-07-1998
		EP 0857062 A		12-08-1998
		NO 981793 A		22-04-1998
US 4352823 A	05-10-1982	CA 1176497 A		23-10-1984
		DE 3213591 A		11-11-1982
		FR 2511227 A		18-02-1983
		GB 2096447 A, B		20-10-1982
		JP 2011223 B		13-03-1990
		JP 57181647 A		09-11-1982
		ZA 8202481 A		23-02-1983
WO 8912442 A	28-12-1989	AU 620113 B		13-02-1992
		AU 3774889 A		12-01-1990
		CA 1338662 A		22-10-1996
		DE 68909409 D		28-10-1993
		DE 68909409 T		28-04-1994
		DK 285690 A		30-11-1990
		EP 0412125 A		13-02-1991
		IE 61999 B		14-12-1994
		JP 7000548 B		11-01-1995
		JP 3502198 T		23-05-1991
		NO 179778 B		09-09-1996
		SU 1812941 A		30-04-1993
		US 5169634 A		08-12-1992
EP 0755763 A	29-01-1997	JP 7266357 A		17-10-1995
		WO 9526262 A		05-10-1995
EP 0198493 A	22-10-1986	DE 3513863 A		23-10-1986
		JP 61241798 A		28-10-1986
FR 2125300 A	29-09-1972	DE 2106546 A		17-08-1972
GB 2178996 A	25-02-1987	JP 1681665 C		31-07-1992
		JP 3045690 B		11-07-1991
		JP 62011621 A		20-01-1987
		US 4752199 A		21-06-1988

PCT

WORLD PATENT ORGANIZATION

International Office

[logo]

INTERNATIONAL PATENT APPLICATION PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH THE  
AGREEMENT ON INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : A61K 9/20, 9/48	A1	(11) International Publication No.: WO 99/02136 (43) International Publication Date: January 21, 1999 (01/21/1999)
(21) International File No.: PCT/CH98/00294		
(22) International Application Date: July 6, 1998 (07/06/1998)		
(30) Priority Dates: 97111668.6 July 9, 1997 (07/09/1997) EP		
(71) Applicant and Inventor: GREITHER, Peter (DE/CH); Ratenbergstrasse 26, CH-9533 Kirchberg (CH).		(81) Contracting states: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZQ, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) Inventor; and		
(75) Inventor/Applicant (US only): ENGEL, Dieter, Wolfgang (DE/CH); Esuchenstrasse 38, CH-9524 Zuzwil (CH). BROCKER, Erich (CH/CH); Lerchenfeldstrasse 190, CH-9533 Kirchberg (CH). TOMKA, Ivan (CH/CH); Sagegasse 26, CH-8702 Zollikon (CH). MENARD, Rico (CH/CH); Tobelhofstrasse 227, CH-8044 Zurich (CH)		Published With International Search Report.
(74) Attorney: WENGER, Rene, etc.; Hepp, Wenger & Ryffel AG, Friedtalweg 5, CH-9500 Wil (CH).		
(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PRODUCING A MULTI-LAYER, PHYSIOLOGICALLY TOLERATED PRESENTATION FORM		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to a multi-layer, physiologically tolerated presentation form for medicines, etc., which is produced using a method according to which a core component (2) and a coating component (3) are injected into a shared tool cavity (7) in such a way that the core component is fully coated by the coating component. At least the coating component made of a polymeric, preferably biopolymeric, material is processed thermoplastically. This method allows for the simultaneous production and filling of a presentation form with considerably simpler means and using a broader range of materials. More particularly, even coatings made of hard material can be produced and filled seamlessly.</p>		

Method and device for producing a multi-layer, physiologically tolerated presentation form

The invention relates to a process for the production of a multi-layer, physiologically tolerated presentation form in accordance with the main concept of Claim 1. This type of presentation form is used above all for the administration of medications. It can however also be used to contain dietetic foods or even only pure luxury items. The active component is as a rule contained in the core component, with the coating component primarily displaying a protective function. For medications, the coating component is also used to achieve a delayed action.

Presentation forms of the type referred to appear above all as capsules made of starch, gelatin or the like. Numerous methods for the production of capsules are already known, such as for example the rotary die method for soft gelatin capsules or the dipping method for hard gelatin capsules. For hard gelatin capsules, the production of the hard outer shell of the capsule in an injection molding method (EP-A-118 240) is also known. All the methods known up to now however have the disadvantage that processes are involved that only lead to the final presentation form in several, sometimes costly steps. Sometimes considerable waste of material results, such as for example in the rotary die method and in the rest the utilization of substances used, depending on the method used at the time, is greatly limited.

GB-A-2 207 335 describes the production of an annular presentation form for the controlled release of a therapeutically active substance in the human or animal body. The ring is formed from a coextruded filament of material consisting of a core material and a coating material, with the two ends of the filament of material being bonded together. Clearly, several operating steps are necessary for this, namely coextrusion of a continuous filament of material, cutting to length of a part-filament, and putting together the part filament.

WO 89/12 442 relates to a presentation form for the treatment of fish. It consists of a coextruded hollow object made of an animal or plant material and an active substance completely enclosed therein. However, the hollow object also contains an air inclusion, so that the structure floats on the surface of the water and is accepted better by the fish. In order to achieve the desired water-tightness, the coextruded filament of material must be formed into closed chambers in another process.

WO 97/15 293 discloses a method for the production of multi-layer, solid forms of medication for oral or rectal administration. The product is first extruded in two layers from a common coextrusion tool and then by means of press bars or press rollers squeezed off to capsule-like structures. Clearly, press seams similar to those in the rotary die method result from this.

US-A-4,352,823 concerns a coextruded chewing gum consisting of a relatively soft core mass and a dry outer coating of harder material. Apart from the fact that the coextrudate subsequently has to be molded into packageable objects this technical system cannot be transferred to the production of a physiologically tolerated presentation form.

Finally, through US-A-5,650,232 a method for the production of seamless, two-phase capsules was made known. In this, two filaments of material are likewise coextruded in a common nozzle. The extrudate falls by gravity from the extrusion nozzle, whereby because of the interfacial surface tension objects are formed in which the outer coating completely surrounds the core material. Very narrow limits are set in this method with respect to the material properties to be taken into consideration. Besides, there is no control over the final outer contour of the capsules.

It is therefore an objective of the invention to provide a method of the type referred to at the beginning that considerably simplifies the operating process and by means of which a wider spectrum of substances can be processed. In addition, seamless objects with phases that are as homogeneous as possible should be produced. This objective is solved with a method that displays the characteristics in Claim 1.

The injection of the core component and the coating component into a common mold cavity has the advantage that it involves an operating process that in contrast to the coextrusion methods cited leads directly to the finished product. The thermoplastic processing of at least the coating component can be effectuated by relatively simple means. With the method presented here, capsules can in practice be produced and filled in a single operation, with the hard outer coating displaying no seam like that in the known two-piece capsules. The outer shape of the capsule can be chosen as desired within a wide bandwidth with respect to diameter and length and materials can also be injected that cannot for example be processed in the rotary die method. In this way, the still widely used gelatin can be replaced by a lower-priced and more easily produced biopolymer.

The preparation and processing of biopolymers for their conversion to an injectable state are described in EP-A-118 240 and WO 90/14938 in the example of starches. In this regard, and especially for the definitions of the expressions "melt streams" and "plastic" or "thermoplastic," these two documents should be expressly referred to.

Preferably, the core component is prepared in a first feeding device and the coating component in the thermoplastic state in a second feeding device. Then the two components are injected simultaneously or sequentially into the mold cavity in such a way that there, at the latest the core component is completely surrounded by the coating component. Finally, the injected molded object is cooled down and ejected after the mold cavity is opened. Obviously, the core

component can be surrounded by several coating components. Also, the core component itself could be split up into several phases.

The core component and the coating component can thereby be injected into the mold cavity as separate melt streams by way of a common injection head. The complete covering of the core component then takes place in the mold cavity. It is however also conceivable that the two components are injected into the mold cavity as a common melt stream by way of a common injection head. For this purpose, the melt stream of the coating component must be injected at the common injection head at regular intervals with material of the core component.

The core component in the injection head is thus already surrounded by the coating component, with the common melt stream being injected into the opened mold cavity and the external shape being achieved by closing the slide plate.

Alternatively, however, the mold cavity can also be first completely filled with the coating component by way of an injection aperture. Then the core component is injected by way of an injection needle into the coating component or into the mold cavity, with the coating component thus displaced flowing out of the mold cavity by way of the injection aperture. It would also be conceivable to encapsulate very low viscosity substances that cannot be processed thermoplastically.

Preferably, at least the coating component is prepared thermoplastically in an extruder, with the injection pressure being created at the extruder. These kinds of extruders with screw plungers are already known for example from the injection molding technology for plastic materials. On the other hand, low-viscosity core components are advantageously metered in by means of a metering reciprocating pump. The amounts to be injected can thereby be very precisely determined.

The invention also relates to a device for the production of a multilayer physiologically tolerated presentation form which is characterized by the features in Claim 9. The molds used in this are outfitted differently depending on the method chosen. A hot channel injection mold can be involved, as is known in similar form for the injection of plastic articles. Particular attention is then to be directed to the discharge device so that the relatively sensitive molded body is not damaged on discharge.

Alternatively, however, the mold can also be provided with special injection heads, slide bars and injection needles.

The presentation form obtained using the method described can be so constituted that it can be assimilated orally, rectally or vaginally by the human or animal body. As in conventional presentation forms, the external appearance, the taste or the surface finish can be

influenced by appropriate adjuvants. The core component and the coating component are preferably completely absorbable in a physiological environment.

The core component can exist in paste or liquid form or as a colloidal system. Possible in particular are dispersions, suspensions, emulsions and solid or liquid foams. Moreover, the core component preferably contains at least one pharmaceutically active substance or another biologically active substance. It is however also conceivable that the coating component likewise has an active substance that if necessary enters into an interaction together with the active substance of the core component.

Other advantages result when the coating component contains a retardant in dissolved form for the delayed release of the active substance in the gastro-intestinal tract. The supplementary coating of the finished capsule, common up to now, is then completely omitted.

The coating component basically consists of physiologically tolerated substances, preferably of a synthetic polymer or biopolymer, in particular

- polysaccharides from among the polyglucosans such as for example crystal starches and natural cellulose; polysaccharides from among the polygalactomannans such as for example natural guar or tara gum, polysaccharides from among the glucomannans, and also polysaccharides such as pectins, alginic acid, alginates, chitin, chitosan, and gum arabic;
- oligosaccharides from among the modified polysaccharides already cited, particularly thermally, enzymatically, acid-hydrolytically, oxidatively or mechanically depolymerized starches or cellulose, swell-starches, etc.;
- oligo -and polysaccharide derivatives such as for example esters, ethers and acetates of the substances already named;
- proteins such as albumin, casein, gluten, zeins;
- protein derivatives such as amides, esters and Schiff bases;
- natural esters such as shellac;
- polyesters such as succinic acid, lactic acid, butyric acid, fatty acid esters of alkanols, polylactones [typo in original];
- polyterpenes such as polyisoprenes,

in combination with softeners such as water, alcohol, acids, esters and ethers.

Depending on the purpose of the application, these substances can be relatively easily thermoplastically prepared or processed.

Examples of executions of the invention are shown in the drawing and will be described in more detail below.

Figure 1 shows the diagrammatic representation of an injection mold with two extruders,

Figure 2 shows a cross-section through a typical presentation form,

Figure 3 shows a cross-section through an alternative injection mold in a first operating phase,

Figure 4 shows the injection mold as in Figure 3 in a second operating phase, and

Figure 5 shows another execution example of an injection mold for the separate injection of the core component.

Figure 1 shows, greatly simplified, an injection mold 6 consisting of a mold block 13 and an injection plate 8, which together form the mold cavity 7. Injection plate and mold block can be moved away from each other using means, not shown in detail here, for opening the mold cavity 7. The ejection of the finished molded body results by way of an ejector 9.

Adjacent to the injection plate 8 there is a nozzle head 10, which is provided with an outer injection channel 11 and an inner injection channel 12. The injection channels are respectively connected to a first extruder 4 for the coating component 3 and to a second extruder 5 for the core component 2.

The two components are prepared thermoplastically in the extruders and injected by way of the nozzle head 10 sequentially in separate melt streams into the mold cavity 7. For this, preferably, first a metered amount of the coating component 3 and then a metered amount of core component 2 are injected under a specific injection pressure. The injection head is shown greatly simplified. In reality, the structural components of the head, displaceable relative to each other, have a valve function, with a valve needle also being provided in the center. A multi-channel injection head of this type is for example described in EP-A-647 514. Of course, depending on the construction, several coating components can be injected on top of each other. By the correct selection of the relative viscosity, the temperature, and the rate of flow of the two components, as well as by a very precise determination of the metered volumes, on one hand a complete covering of the core component in the mold cavity is achieved, and on the other the mixing of the two components before hardening is prevented. It has also been shown to be particularly advantageous, after the injection of the core component into the coating component, to again inject a

small amount of coating component, so as to assure a complete covering also in the area of the injection aperture. After the cooling of the molded product, the mold is opened and the capsule 1 shown in Figure 2 is discharged from the mold cavity by means of the ejector 9. Of course, each mold is provided with several cavities and the opening and closing processes take place automatically, so that an economical operation is possible.

The parting plane of the mold is chosen so that the molded product is not taken out on opening, but remains in the mold block 13. Of course, the outer contour is also to be taken into consideration here, with all current capsule shapes, such as oblongs, spheres, ampules or special shapes, being injectable.

In the execution example in accordance with Figures 3 and 4, the two components are injected in a common melt stream into the mold cavity. In place of the usual injection plate, there is a slide plate 14 with at least two sliders 15, 15', that can be displaced in the direction of the arrow a in a slide guide 16. The closed slides likewise form part of the periphery 17 of the mold cavity, as well as a back-flow aperture 23. In the open state, as in Figure 4, the slides 15, 15' form an injection aperture, the cross-section of which approximately corresponds to the largest cross-section of the mold cavity.

Adjacent to the slide plate 14 there is a main injection channel 18, that is connected with an extruder, not shown here, for the coating component 3. On the side, the main injection channel 18 is provided with a side injection channel 19 that is connected to another extruder for the core component 2. The side injection channel is provided with a needle 20, displaceable in the direction of the arrow b, the tip of which can be inserted into the main injection channel 18.

In the operating state in accordance with Figure 3, the slides 15, 15' are closed until the molded product already injected into the cavity has cooled down. At the same time, at the main injection channel 18 with advanced injection needle 20 a specific amount of the core component 2 is already injected into the coating component 3. A bubble 21 is thus formed that is completely surrounded by the coating component.

After the discharge of the finished molded product from the mold cavity, the two slides 15, 15' are opened and the two components are pressed into the mold cavity as a common melt stream. Because of the thus resulting entrance aperture, the common melt stream does not have to pass through narrow places, so that the bubble 21 retains its shape. For the injection of the melt stream, the needle 20 is retracted from the main injection channel 18.

The final form of the capsule is then defined by bringing together the two slides 15, 15', with displaced material of the coating component 3 being able to flow back through the back-flow aperture 23. A very

low viscosity component that cannot be prepared in an extruder could also be injected by way of the side injection channel 19. In this type of case, there is advantageously a metering reciprocating pump instead of the extruder.

In the execution example in accordance with Figure 5, a standard injection plate is provided that is connected to a main injection channel 18. The coating component is injected into the cavity by way of this channel. The injection of the core component occurs at the side with a needle 25 directly into the cavity or into the coating component. For this purpose the needle 25 can also be displaced in the direction of the arrow c. The core component 2 is metered in by means of a metering reciprocating pump 24.

In operation, with a closed mold, the mold cavity 7 is first completely filled with the coating component 3 by way of the main injection channel 18. In a next step, the core component is injected by way of the advanced injection needle 25, with part of the coating component being displaced and flowing back by way of the back-flow aperture 23. For the cooling of the molded body, the needle 25 is retracted. Obviously the injection pressure for the core component 2 must be greater than the pressure on the main channel 18. The invention will be further documented below by means of different examples of executions.

#### **Examples:**

##### **Example 1**

6.5 kg/hr natural potato starch (st) with a water content of 6% and 3.5 kg/hr 98 to 101% glycerol (gly) (see Deutsches Arzneimittelbuch) are fed into the first of the two extruders of the total unit. The second extruder is charged with 20 kg/hr polyethylene glycol (PEG) 6000 (Macrogol 6000 DAB) UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) with 0.2 kg/hr hydrocortisone acetate (USP). The melt from the first extruder is injected at 150°C and that of the second extruder at 65°C. The injection pressure is 50 bars in both extruders. 3000 presentation forms per hour are obtained with an injection mold containing 16 cavities.

For the performance of in vitro studies, the oval-shaped presentation forms are dissolved in 0.1N hydrochloric acid at 36°C. 90% of the material of the presentation form is dissolved in 30 minutes (solution time).

In the following examples, the above-mentioned contents and parameters are varied:

**Examples 2 - 4:**

Example	Extruder 1 components T (°C)	Extruder 2 components T (°C)	Solution time for > 90%
2	6 kg st + 3 kg gly 160	18 kg PEG + 0.05 kg of (1) 40	60 min
3	5 kg of (2) + 2 kg of (3) 130	20 kg of (4) + 2 kg of (5) 100	60 min
4	6 kg of (6) + 1 kg gly 180	10 kg of (7) + 3 kg of (8) 100	60 min

(1) Unmicronized Nifedipin (USP); (2) Guar gum; (3) 25 parts by weight of mono-, di-, tri-ethyl esters of citric acid + 1 part by weight peppermint oil + 4 parts by weight peppermint flavor; (4) Acetaminophen (USP); (5) 1 part by weight N-methyl-2-pyrrolidone (Pharmasolve USP) + 1 part by weight Crospovidon (USP); (6) gelatin; (7) silicone oil; (8) nystatin.

**Example 5 - 6:**

In the following examples, two protective coatings were applied and the active substance was added to the third extruder:

Example	Extruder 1 components T (°C)	Extruder 2 components T (°C)	Extruder 3 components T (°C)
5	6 kg st + 3 kg gly 150	0.5 kg of (3) + 0.5 kg of (4) 60	15 kg of (1) + 10 kg of (2) 15
6	5 kg of (5) + 1 kg of (6) 180	3 kg of (4) -10	20 kg of (7) + 5 kg of (8) 15

(1) 1 part by weight Cyclosporin A; (2) 1 part by weight 96% ethanol Ph.Eur. + 1 part by weight propylene glycol (USP) + 10 parts by weight Solutol Ph.Eur.; (3) beeswax; (4) hydrogenated soybean oil; (5) hydroxypropylmethyl cellulose; (6) 5 parts by weight propylene glycol (USP) + 10 parts by weight silicon dioxide (USP) + 2 parts by weight iron oxide NF + 2 parts by weight titanium oxide USP; (7) 30 parts by weight calcium ascorbate + 1.7 parts by weight thiamine hydrochloride + 2 parts by weight riboflavin + 1.7 parts by weight pyridoxine hydrochloride + 15 parts by weight niacin + 8 parts by weight calcium pantothenate + 0.2 parts by weight biotin + 0.4 part by weight folic acid + 15 parts by weight DL- $\alpha$ -tocopherol acetate + 15 parts by weight 30% susp  $\beta$ -carotene + 60 parts by weight magnesium carbonate + 60 parts by weight calcium carbonate + 10 parts by weight iron fumarate; (8) 131 parts by weight soybean oil + 35 parts by weight hydrogenated soybean oil + 7.5 parts by weight soybean lecithin + 7.5 parts by weight beeswax.

In comparison to the direct intake of the active substances (cf. 1 to 8), by means of the presentation form with two coating layers a delayed release and solution of the active substances (delayed action) is achieved.

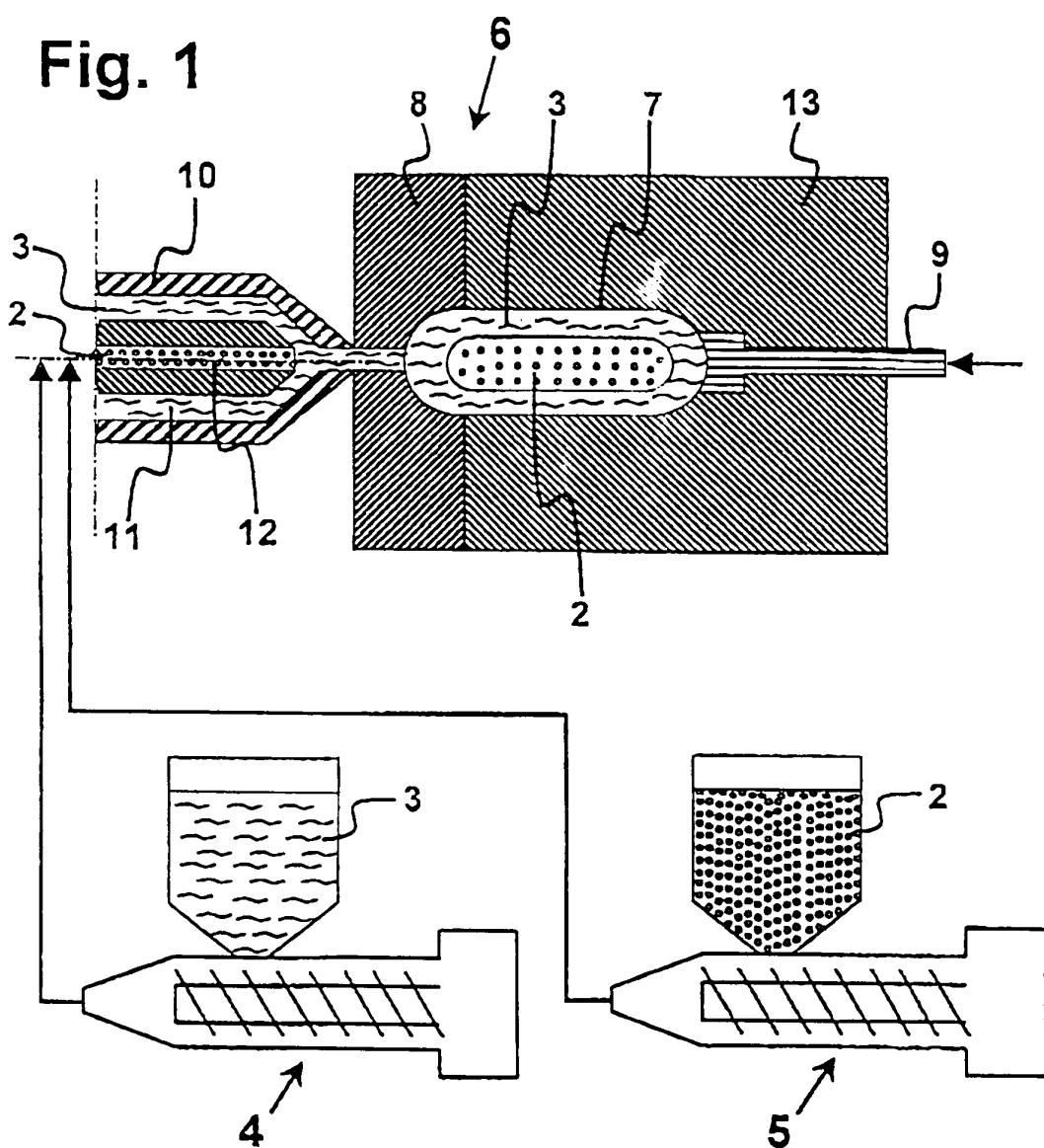
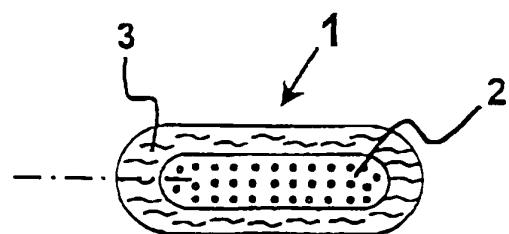
**Patent Claims**

1. Process for the production of a multilayer, physiologically tolerated presentation form, in particular a capsule in which at least one core component is completely surrounded by at least one coating component, characterized by the injection of the core component (2) and the coating component (3) into a common mold cavity (7), with at least the coating component being prepared thermoplastically.
2. Process in accordance with claim 1, characterized by the fact that
  - the core component is prepared in a first feeding device (4),
  - the coating component in the thermoplastic state is prepared in a second feeding device (5),
  - the core component and the coating component are injected simultaneously or sequentially into the mold cavity in such a way that there, at the latest the core component is completely surrounded by the coating component,
  - and that the injected molded product (1) is cooled down and, after the opening of the mold cavity (7), discharged.
3. Process in accordance with claim 2, characterized by the fact that the core component and the coating component are injected as separate melt streams into the mold cavity (7) by way of a common injection head (10).
4. Process in accordance with claim 2, characterized by the fact that the core component and the coating component are injected as a common melt stream into the mold cavity by way of a common injection head.
5. Process in accordance with claim 4, characterized by the fact that the core component is already surrounded by the coating component in the injection head, with the common melt stream being injected into the opened mold cavity.

6. Process in accordance with claim 2, characterized by the fact that the mold cavity is first completely filled with the coating component by way of an injection aperture and that then the core component is injected into the coating component by way of an injection needle, with the thus displaced coating component flowing out of the mold cavity by way of the injection aperture.
7. Process in accordance with one of the claims 1 to 6, characterized by the fact that at least the coating component is prepared thermoplastically in an extruder and that the injection pressure is created at the extruder.
8. Process in accordance with one of the claims 1 to 7, characterized by the fact that the core component is metered in by means of a metering reciprocating pump.
9. Device for the production of a multilayer, physiologically tolerated presentation form, in particular a capsule, with at least one core component that is completely covered by at least one coating component, in particular for carrying out the process according to one of the claims 1 to 8, characterized by
  - a first feeding device (4) for the coating component,
  - a second feeding device for the core component,
  - a mold (6) with at least one common mold cavity (7) for accommodation of both components,
  - a mold actuation for the opening and closing of the mold, and
  - a discharge device (9) for the discharge of the finished molded products from the mold cavity.
10. Device in accordance with claim 9, characterized by the fact that at least the first feeding device is an extruder.

11. Device in accordance with claim 9 or 10, characterized by the fact that the second feeding device is a metering reciprocating pump for the metering in of the core component into the mold cavity or into the feed channel of the first feeding device.
12. Device in accordance with one of the claims 9 to 11, characterized by the fact that the mold has a slide plate with at least two slides (15, 15'), which in the closed state form part of the mold cavity and which in the open state form an injection aperture, the cross-section of which corresponds approximately to the largest cross-section of the mold cavity.
13. Device in accordance with one of the claims 9 to 11, characterized by the fact that the mold has an injection needle (25) that can be inserted into the mold cavity for the injection of the core component.
14. Presentation form consisting of several layers of physiologically tolerated substances, in particular a capsule, in which at least one core component is completely encased by at least one coating component, obtained by means of the process according to one of the claims 1 to 8.
15. Presentation form as in claim 14, characterized by the fact that the core component exists in paste or liquid form or as a colloid system and preferably contains a pharmaceutically active substance.
16. Presentation form in accordance with claim 14 or 15, characterized by the fact that the coating component contains in dissolved form a retarding agent for the delayed release of the active substance in the stomach or intestinal tract.
17. Presentation form in accordance with one of the claims 14 to 16, characterized by the fact that the coating component consists of a thermoplastically produced biopolymer, in particular of oligo- and polysaccharides or their derivatives, proteins or their derivatives, natural esters or polymeric esters, or polyterpenes.

1/3

**Fig. 1****Fig. 2**

REPLACEMENT SHEET (RULE 26)

Fig. 3

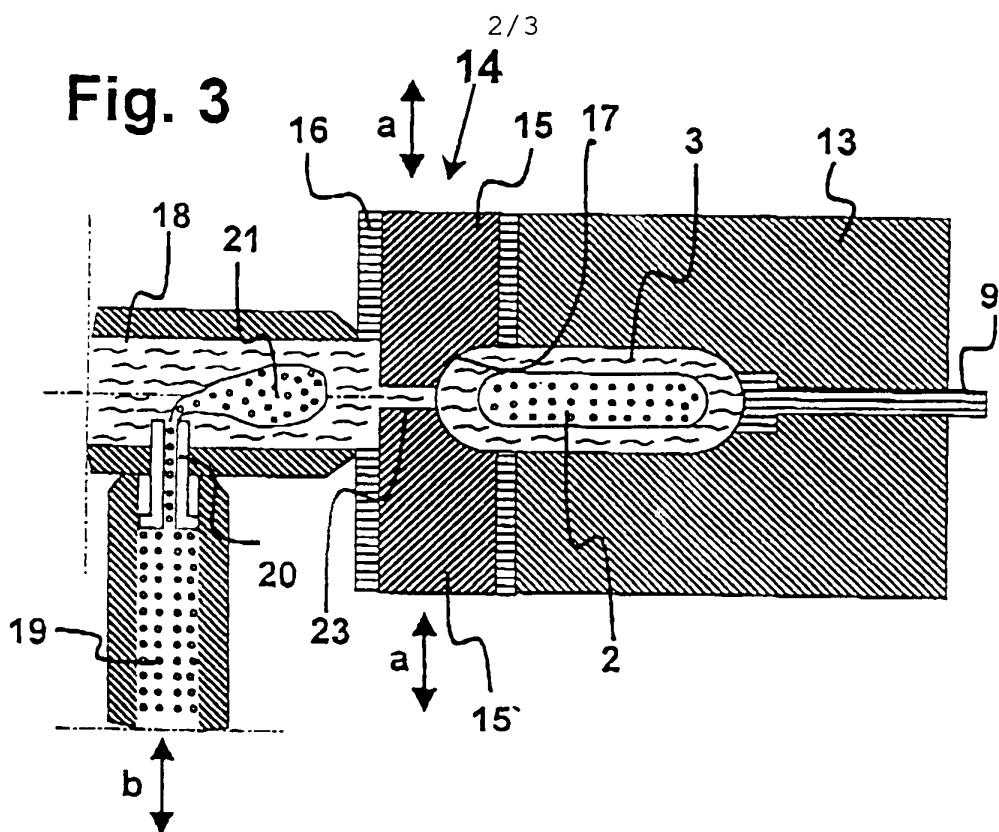
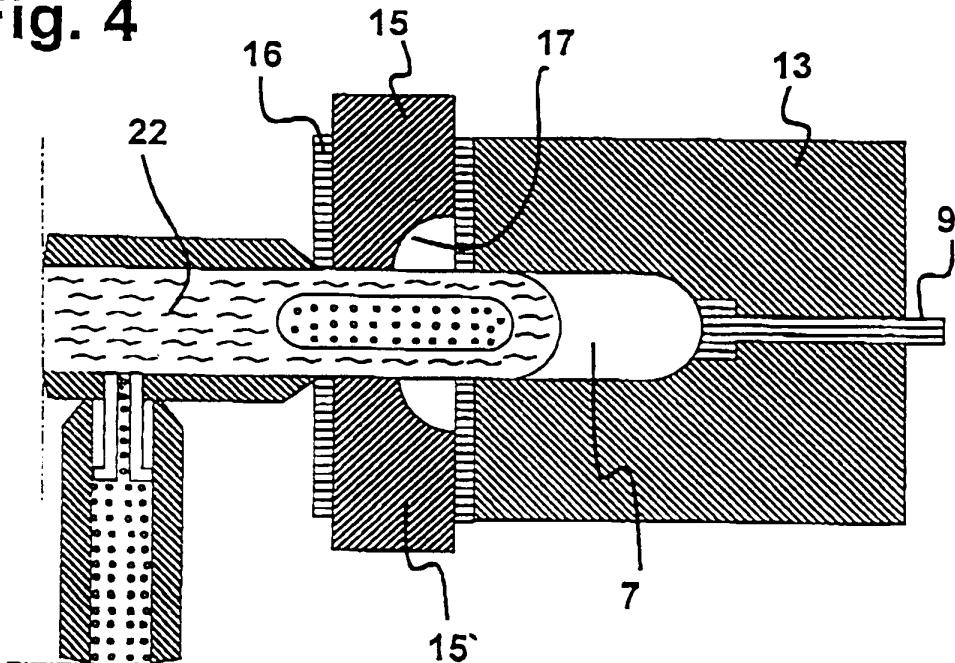


Fig. 4



3/3

Fig. 5

